

Nous avons abordé précédemment la société et le catalyseur du 24 juillet (présentation des résultats financiers, [voir notre article ici](#)). Le 22 juillet à 14h00, Biogen présentera des données sur 12 mois avec la dose de 6 mg sur son BIIB037 (aducanumab) au congrès de l'AAIC (Conférence internationale de l'Association Alzheimer) lors d'une présentation orale - un communiqué devrait être publié en marge de cette présentation (même si les investisseurs attendront beaucoup de la conférence téléphonique qui aura lieu le 24/07).

Cet événement dispose d'un fort potentiel pour modifier substantiellement la probabilité de succès que les investisseurs attribuent à venir à l'essai de phase III qui va commencer sous peu (1350 patients vont être recrutés, et BIIB a d'ores et déjà prévu d'investir 1 milliard de dollars dans une unité de fabrication), et le cours de BIIB pourrait prendre ou perdre 50 \$ sur cette annonce (selon Cowen Securities, soit un impact de 12%) ou +/- 10% [selon RBC](#) (38/39\$ au cours actuel).

Cowen s'est montré mesuré le 10 juillet, faisant chuter Biogen :

Biogen will present 12-month data from aducanumab's 6mg dose cohort on July 22 at AAIC. We view this event as having the potential to substantially alter the probability of success that investors assign to upcoming Phase III trials, and therefore believe BIIB shares could trade +/- \$50 on the news. While we are biased somewhat to the positive side, we lack conviction in this binary event.

RBC s'est montré rassurant sur Biogen le même jour :

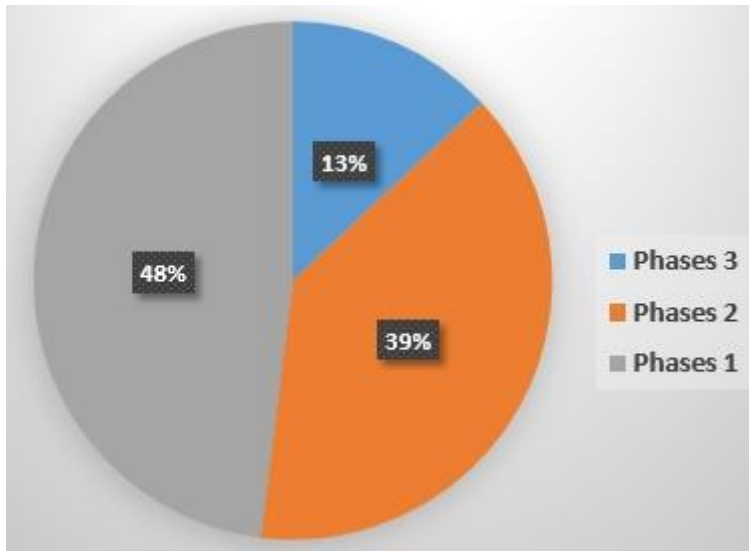
Bottom line view is we maintain our general positive stance particularly given the pullback in the stock here down to around \$382 and near the key support levels cited in prior notes around \$370-375. Thus upside/downside into the data is probably skewed positive at this point and because the whole Street has been unsure what the data will look like and indeed, the stock has been a laggard since the initial big spike in the stock back in March.

Le même jour, on apprenait que le Chief Medical Officer Douglas Williams quittait la société pour rejoindre une start-up spécialisée dans le cancer, ce qui ne rassurait pas les investisseurs.

BIIB037 : un marché gigantesque... très risqué et concurrentiel

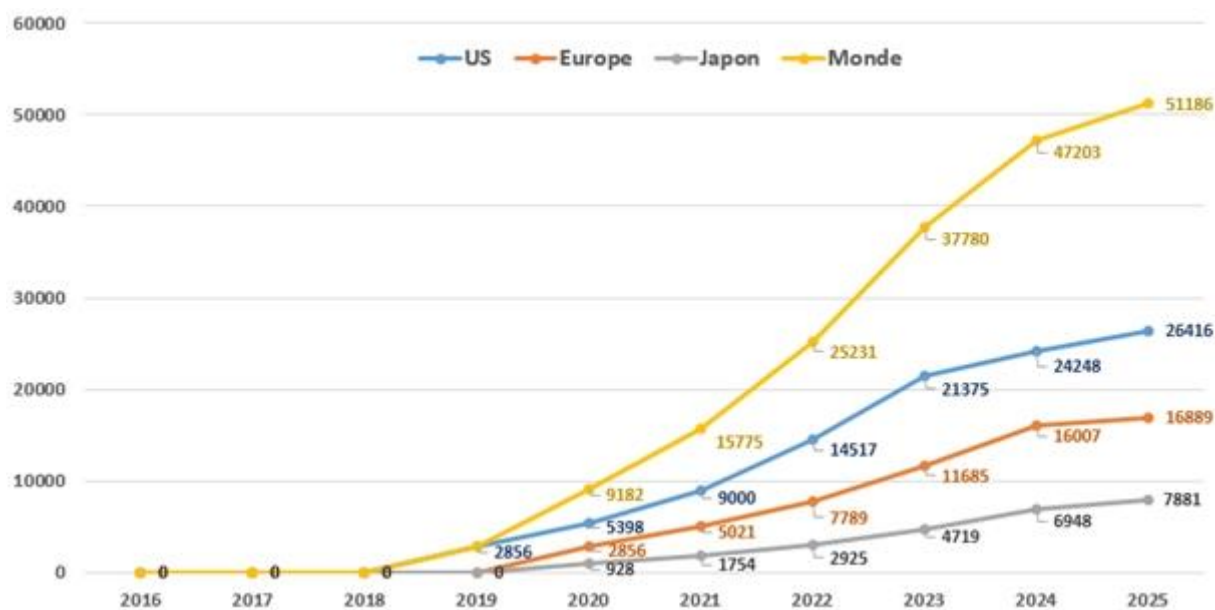
Parmi les 100 composés pour traiter Alzheimer en stade clinique qui sont développés actuellement, 13 sont en Phase 3, 39 sont en Phase 2, et 48 sont en Phase 1. Parmi les produits qui ciblent les plaques amyloïdes (comme Biogen) : 13 sont en Phase clinique (5 en Phase 1, 4 sont en Phase 2/2b/2/3, 4 sont en Phase 3), et 13 sont en

Phase préclinique. Fin décembre 2014, la biotech allemande et son partenaire Roche ont annoncé l'arrêt en Phase 2/3 du ganterenumab, qui ciblait également les plaques amyloïdes (pour information, [quelques semaines avant le Directeur Scientifique de Biogen Douglas Williams décrivait le BIIB037 comme un produit similaire au ganterenumab](#)). Eli Lilly avait stoppé un même composé en août 2012 après un échec en Phase 3 avec son solanezumab.



En général, il faut dire que le taux de développement de médicaments contre Alzheimer a subi [un taux d'échec de quelque 99,6%](#) (entre 2002 et 2012). Autant dire que si le marché est très convoité, il y a très peu d'élus, principalement dû au fait que plusieurs théories se confrontent et que les causes de la maladie dans la littérature scientifique ne sont pas encore bien documentées. Pour le moment, les seuls médicaments qui soient sur le marché limitent les symptômes. Et les ventes sont très minimes.

Evolution du Chiffre de ventes du BIIB037 (estimations Biomedtracker) :



Compte tenu de l'énorme potentiel de marché de du BIIB037 (aducanumab) dans la maladie d'Alzheimer, de simples petits changements sur la probabilité de succès du médicament sont susceptibles d'avoir un impact substantiel sur le prix de l'action de BIIB. Les résultats qui seront publiés le 22 Juillet seront scrutés avec la plus grande attention (plus précisément, il s'agit de la cohorte traitée avec la dose de 6mg). Les analystes de RBC parlent d'un impact sur le cours de **~40\$**, Cowen l'estime à **~50\$**.

Quelle est l'histoire du BIIB037 ?

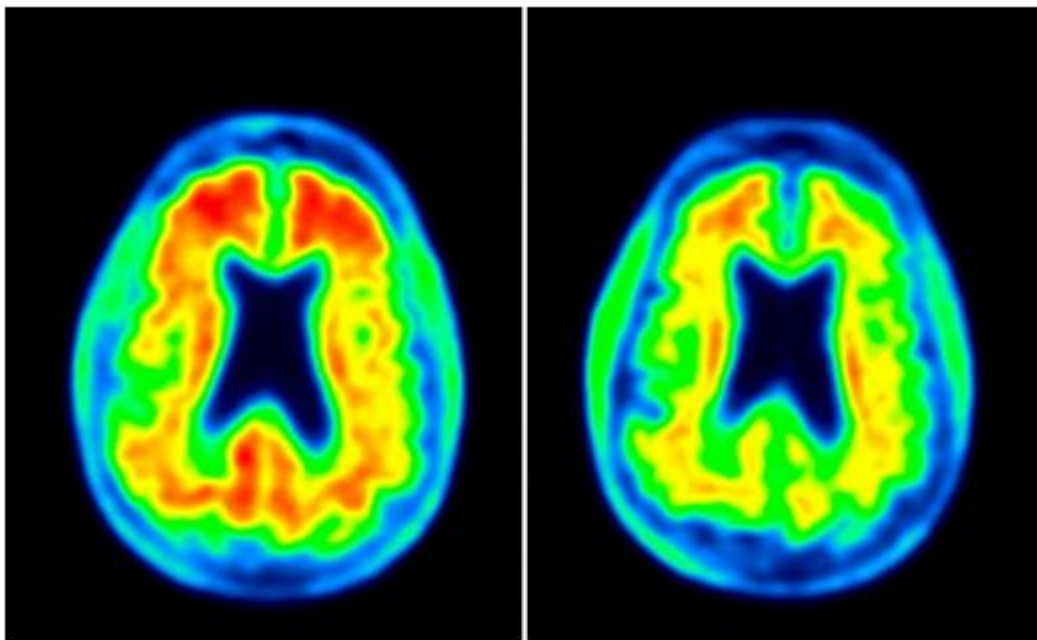
Tout commence en [Novembre 2007](#). Biogen signe alors un partenariat de collaboration avec la start-up biotech suisse Neurimmune Therapeutics portant sur « de nouveaux anticorps entièrement humains pour le traitement de la maladie d'Alzheimer », avec la plateforme RTM (Reverse Translational Medicine) de Neurimmune. L'alliance avait pour but de développer des anticorps qui se lient à la bêta-amyloïde, une molécule pathogène qui provoque la neurodégénérescence et la perte de la fonction cognitive chez les patients atteints d'Alzheimer. L'idée est qu'un anticorps entièrement humain, dérivé de personnes âgées, puisse organiser le système immunitaire pour parvenir à contenir avec succès la maladie d'Alzheimer, ce qui pourrait être une méthode plus sûre que des anticorps génétiquement modifiés en laboratoire.

[En août 2009](#), les deux sociétés annoncent l'entrée en pré-clinique de leur premier composé. [En décembre 2010](#), Biogen acquiert 3 programmes pré-cliniques de Neurimmune (pour 32,5 millions \$ d'upfront et 395 millions \$ de milestones). [En mars 2011](#), le BIIB037 est officiellement désigné. [En avril 2011](#), une demande Phase 1 est effectuée, suivie en [novembre 2012](#) par le début de la Phase 1b. Les tout

premiers résultats de cette Phase 1b sont publiés en [mars 2013](#), ([voir cet article](#) qui compare favorablement chez des modèles de souris le BIIB037 à 3 autres anticorps développés contre Alzheimer: bapineuzumab (3D6), solanezumab (m266), et gantenerumab (mGt)). Le 2 [décembre 2014](#), de nouveaux résultats intermédiaires de Phase 1b démontraient que le BIIB037 « réduisait les niveaux de plaques bêta-amyloïdes » : les deux sociétés décidaient alors de passer directement à une Phase 3. Le 20 [mars 2015](#), Biogen publiait des résultats de Phase 1b impressionnants, qui allaient au-delà des espérances de la communauté scientifique et financière. En [juillet 2015](#), on apprenait que Neurimmune et Biogen faisaient entrer un autre produit en clinique : le BIIB054, dans la maladie de Parkinson.

Qu'en est-il de l'efficacité du BIIB037 ?

Le 10 Mars, en marge du congrès AD / PD qui avait lieu à Nice, Biogen a publié les données à 54 semaines chez 166 patients atteints d'Alzheimer. Aducanumab a été signalé à cognitive significativement lente dépréciation à des doses plus élevées testées. 4 groupes ont reçu des doses (soit de 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg ou 10 mg/kg), alors qu'un cinquième groupe recevait le Placebo. Il est important de préciser que pour l'heure, les résultats sur toutes les doses ont été publiés, sauf celle à 6 mg/kg.



PET scans of Alzheimer's patients from Biogen's 54-week trial of aducanumab. The image at left shows before treatment; right, after — amyloid plaques (in red) are greatly reduced.

Courtesy of BioGen

Biogen est parvenue à réduire de **95%** (comme on peut le voir sur cet IRM, avec en rouge les plaques amyloïdes) à la dose la plus élevée étudiée les plaques amyloïdes dans le cerveau des patients (les plaques amyloïdes seraient la cause des symptômes d'Alzheimer). Une prouesse qui n'avait jamais été observée jusqu'alors. Si bien que les espoirs sont gigantesques - le cours s'était d'ailleurs apprécié de 10% en une séance à la suite de ces résultats, soit 10 milliards \$ ajoutés à la valorisation.

Ces résultats impressionnants dans le temps et à dose-dépendante dans la réduction de déclin de la fonction cognitive mesuré par le **MMSE** ([Mini Mental State Examination](#), un test d'évaluation des fonctions cognitives) avec des résultats meilleurs de 76% et 81% à 3 et 10 mg/kg. Comme point de comparaison, les résultats qui avaient été publiés par Eli Lilly sur son solanezumab avaient démontré une amélioration de seulement 34% avec ce même test.

Le placebo s'est bien comporté, dans les limites prévues, avec une baisse moyenne de 3,14 points. Les patients dosés à 1 mg/kg ont montré une baisse de 2,21 (non statistiquement significative), tandis que ceux à 3 mg/kg et 10 mg/kg ont montré une impressionnante baisse de respectivement 0,75 et 0,58, ce qui en fait un résultat statistiquement significatif (les attentes des analystes étaient une amélioration de 1,5-2 points). Cela démontre qu'avec ces doses, **la progression de la maladie a été beaucoup plus lente.**

Autre point d'efficacité, le **CDR-SB** (Clinical Dementia Rating, une échelle numérique utilisée pour quantifier la sévérité des symptômes de démence) : BIIB037 a obtenu un taux de 71% à 10 mg/kg. Un effet impressionnant a été observé, où la baisse caractérisée de la moyenne dans le groupe placebo était de 2,04 contre une aggravation de 1,7 points à 1 mg/kg et le 3 mg/kg, mais seulement 0,59 point d'aggravation à 10 mg/kg. Seule la plus haute cohorte (10 mg / kg) a atteint une statistique significative.

Constamment, il a été observé que les plaques bêta-amyloïdes, responsables de la maladie, avaient été effacées et revenaient quasi à la normale à la dose la plus élevée. Il est à noter que le CDR-SB sera le critère principal de l'étude de Phase 3 qui débutera plus tard en 2015.

Qu'en est-il de la sécurité du BIIB037 ?

La sécurité est globalement apparue comme étant acceptable. Mais plus les doses étaient élevées, plus une incidence des anomalies de l'imagerie liée aux plaques amyloïdes (ARIA) est apparue, ce qui a soulevé des préoccupations en matière de

sécurité. A la dose la plus élevée, de 10 mg/kg, ARIA a affecté quelque 41% des patients. L'anomalie la plus grave a été l'œdème, ou ARIA-E. Environ 65% des patients atteints d'ARIA-E ne présentaient aucun symptôme, tandis que 35% ont rapporté des maux de tête, des troubles visuels et de la confusion.

Même si Biogen a déclaré que 78% de ces symptômes avaient été classés comme étant « légers à modérés », et que la plupart ont été résolus dans les quatre semaines, ces scores seront scrutés dans les prochains résultats car environ **la moitié des patients atteints d'ARIA a abandonné l'étude**. Mark Schoenebaum, analyste Santé reconnu à Wall Street, estime que c'est certainement pour cette raison que Biogen a ajouté un bras intermédiaire avec une dose de 6 mg/kg à l'étude pour mieux encore faire basculer le bénéfice/risque (efficacité vs sécurité) du BIIB037 : c'est en cela que la dose de 6 mg/kg sera très attendue. En clair, **on peut faire le pari qu'avec une dose plus faible il y aura moins d'effets secondaires, et une efficacité sensiblement inchangée**.

Aducanumab démontré un profil d'innocuité et de tolérabilité acceptable. Les patients atteints de E4 APOE semblent avoir une incidence plus élevée de saut d'ARIA-E. Ce sera probablement exiger une surveillance plus étroite. Cependant, la plupart du ARIA-E a été asymptomatique ou légère et résolue dans le temps.

A quoi s'attendre sur les résultats cliniques sur le BIIB037, le 22 juillet ?

En supposant que le BIIB037 soit associé à un impact significatif sur la cognition (test CDR-SB), ce produit pourrait devenir un énorme succès commercial. Bien que les données de la phase Ib présentées en Mars dernier aient été très impressionnantes dans l'ensemble, les principales critiques des données d'efficacité étaient qu'après 6 mois de suivi, nous n'avons aucune donnée sur la cohorte de 6mg et donc aucune différence par rapport au placebo, jetant un certain doute sur la corrélation de dose entre 1mg, 3mg, et 10 mg. Aussi, le bras placebo de l'essai (n = 22-23 patients suivis pendant 54 semaines) était petit.

Le 22 juillet prochain, nous aurons les données de suivi à 54 semaines sur la dose de 6 mg/kg sur 30 à 40 patients (placebo n = 10) qui permettront d'apporter davantage d'informations importantes qui pourraient répondre à ces préoccupations. Si la dose de 6mg apporte une efficacité significative à 54 semaines, surtout si la dose de 6 mg est en ligne avec la cohorte de ce qu'on a observé entre 3mg et 10mg, il serait très difficile de prétendre que les avantages cognitifs du BIIB037 ne soient pas réels.

D'autre part, si la cohorte de 6mg ne parvient pas à se différencier par rapport au placebo, il y aurait inévitablement un doute sur la capacité de réaction de la dose du BIIB037, alors même que c'est cette dose qui a été considérée comme étant la plus convaincante en terme d'efficacité. En outre, si les 10 patients du groupe placebo modifient ou altèrent de façon significative la manière dont le groupe traité performe, il pourrait y avoir un impact perçu sur l'ampleur de l'efficacité du BIIB037.

Concernant la sécurité, les investisseurs scruteront avec attention les données sur les effets sur l'œdème vasogénique (ARIA-E) et également les microhémorragies (ARIA-H) potentielles.

Quelle stratégie adopter sur Biogen ?

Pour nous, il semble possible de se positionner autour des 400\$ à la fois pour miser sur les résultats positifs sur BIIB037 dans Alzheimer le 22/07 et sur des résultats financiers rassurants le 24/07.

Pour amplifier les gains, il y a la possibilité de prendre des warants ([voir notre simulation ici](#)) avec une échéance le 31/07 et un [strike à 425\\$](#) avec un potentiel de 500 à 2000% - et le risque de perdre l'ensemble de son investissement.

Conclusion

Actuellement, on peut estimer que les investisseurs attribuent une chance de succès de 40-50% sur la phase 3 du BIIB037. Si la cohorte de 6mg confirme davantage de réponse sur le BIIB037, la probabilité pour que les quatre données aux 4 doses (1 mg/kg, 3 mg, 6mg, 10mg) s'alignent par hasard semblera extrêmement faible. Dans un tel scénario, **les investisseurs pourraient attribuer une probabilité de succès de 60-70% et le cours pourrait alors s'échanger jusqu'à 50 \$ de plus.** En revanche, si la dose de 6mg ne fait pas mieux que le placebo, la dose de 6 mg serait alors discréditée, et cela jetterait beaucoup de doute sur l'ensemble des données préalablement publiées et sur le futur du programme. Dans un tel scénario, les probabilités de succès pourraient tomber à environ **20%** et le cours pourrait alors être sanctionné de 50 \$ / action.